FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE

N° 301

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Simon LEVY

né le 7 octobre 1936 à Marrakech (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

TRAITEMENTS ACTUELS DES LEUCEMIES AIGUES

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Simon LEVY

né le 7 octobre 1936 à Marrakech (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

TRAITEMENTS ACTUELS DES LEUCEMIES AIGUES

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Maître et Président de thèse :

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

- Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale
- Médecin de l'Hôpital Saint Louis
- Officier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon admiration.

A Monsieur Michel BOIRON

Professeur Agrégé à la Faculté

Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur Claude JACQUILLAT

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

A Madame Marise WEIL

Assistante à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui ont témoigné pour moi de la plus grande bienveillance.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude.

A mes Maîtres d'externat :

Monsieur le Professeur J. BARCAT

Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Monsieur le Docteur R. PERROT

Monsieur le Docteur J. WEILL

Monsieur le Professeur J. BERNARD

- INTRODUCTION -

En l'état actuel le traitement des leucémies aiguës se propose trois objets :

1°) Augmenter le taux des rémissions complètes.

2°) Allonger la durée moyenne de la survie.

3°) Augmenter le nombre des très longues rémissions.

Après une cruelle période de stagnation, d'importants progrès sont récemment survenus dans ces trois directions. Ces progrès sont dus à la découverte de nouveaux médicaments, à un meilleur usage des médicaments connus, à la mise au point d'associations médicamenteuses plus efficaces, et d'une façon générale, à une analyse physiopathologique plus raffinée de l'effet des traitements.

TRAITEMENTS INITIAUX.

Augmentation de la fréquence des premières rémissions complètes.

Aux trois médicaments devenus presque classiques : cortisone et ses dérivés, Methotrexate, 6 Mercaptopurine, sont venus s'ajouter trois nouveaux médicaments, Vincristine pour les leucémies lymphoblastiques, Methylglyoxal -bis-guanyl-hydrazone pour les leucémies myéloblastiques, Cytosine Arabinoside pour les unes et les autres.

VINCRISTINE

Définition, posologie :

Employée en premier par KARON et Coll. (1962) (22). La Vincristine est un alcaloïde de la pervenche, chimiquement proche de la Vincaleucoblastine, mais possédant un spectre d'action plus étendu. Elle est donnée par voie veineuse sous forme de perfusions faites une fois par semaine. Posologie moyenne : 2 mg par m2 par injection, deux à huit injections au total. Employée seule dans le traitement de la leucémie lymphoblastique, la Vincristine obtient la rémission complète dans 55 à 60 % des cas, la durée de la rémission étant en moyenne de deux mois. Il n'y a pas de résistance croisée entre la Vincristine et les autres médicaments de la leucémie aiguë. Ainsi, la Vincristine sera le plus souvent donnée en combinaison ou en association thérapeutique.

Accidents :

Les cytopénies que peut provoquer la Vincristine sont, les unes précoces (après la première ou la deuxième injection), souvent importantes (leucopénie à 400 leucocytes par exemple); souvent réparées en quelques jours et annonçant la rémission complète, les autres plus tardives (5ème à 6ème semaine) survenant surtout lorsque la rémission est difficilement obtenue (formes hyperleucocytaires, erreurs ou retards de la thérapeutique), plus graves, plus lentement et moins facilement corrigées.

La diminution ou l'abolition des réflexes tendineux, le ptosis, signe recherché par un examen systématique quotidien peuvent annoncer une polynévrite, assez souvent pseudo-myopathique, qui régressera lentement après arrêt de la thérapeutique.

Ces troubles nerveux périphériques sont rarement gênants lors des premières cures de Vincristine, mais peuvent troubler les traitements itératifs rapprochés.

Les convulsions, exceptionnelles au début du traitement, sont parfois observées lors des rechutes et lorsque la posologie devient importante (4 mg/m2) (9 cas sur 160 malades traités par la Vincristine). Elles sont généralement résolutives ; une Hémiplégie durable a persisté dans un cas.

Des douleurs abdominales très vives peuvent survenir, soit immédiatement après deux ou trois jours. Elles peuvent s'accompagner d'arrêt des matières et des gaz, de ballonnement abdominal. L'intervention chirurgicale a pu être à tort envisagée. L'amélioration est toujours lente.

L'alopécie peut être rapidement complète et se répare lentement.

En dépit de ces diverses complications, l'emploi de la Vincristine n'est pas trop malaisé.

Associations Vincristine-Prednisone. Induction de la rémission complète de la leucémie aiguë lymphoblastique.

J. BERNARD et Coll. utilisent actuellement dans le traitement d'attaque initial de la leucémie aiguë lymphoblastique l'association :

Prednisone 100 mg/m2/jour

Vincristine 1 mg/m2 la 1ère semaine
2 mg/m2 les semaines suivantes

Cette association permet d'obtenir un très haut taux de rémission complète, 78 sur 82 malades traités (soit 95 %) dans une série récente (les 2 malades décédés dans les premiers jours du traitement étant comptés.) (Tableau I)

Ces résultats suggèrent les remarques suivantes :

a) L'efficacité des très fortes doses de corticoïdes que l'unité de chimiothérapie du service du Pr. Jean BERNARD a été la première à conseiller (3) se trouve confirmée . Les groupes américains utilisant cette association avec des doses de corticoïdes modérées (40 mg/m2)

TABLEAU I

	ENFANTS	ADULTES
Nombre de malades	71	11
Echecs	2	-
Décès lors de l'induction	-	2
Rémissions complètes (RC)	69	9
Décès lors de la consolidation	2	-
Traitement d'entretien	67	9
Eliminés (perdus de vue)	1	1
Décès pendant la rémission en dehors d'une rechute : varicelle après réinduction.	1	-
Rechutes	13	1
En rémission	52	7

Leucémies aiguës lymphoblastiques traitées d'emblée lors de la première poussée par l'association Prednisone-Vincristine.

78 RC/82 Cas : 95 %.

n'obtiennent dans des séries limitées à l'enfant que 84 % des rémissions complètes (I) Tableau II.

b) La fréquence des rémissions complètes est dans cette série la même pour l'enfant et pour l'adulte.

c) Les formes hyperleucocytaires sont également sensibles à cette association. Pour 82 cas étudiés dans le service du Pr. Jean BERNARD, le nombre des leucocytes était douze fois supérieur à 90.000, six fois supérieur à 300.000, une fois supérieur à 900.000. Une exanguino transfusion a été faite aux deux malades ayant eu la leucocytose la plus élevée. Pour ces formes hyperleucocytaires, la rémission complète est plus difficilement obtenue, plus tardive, la rechute plus précoce. La très rapide lyse cellulaire provoquée par la chimiothérapie peut entraîner de graves désordres métaboliques et hydroélectrolytiques, en particulier une hyperazotémie à 2 à 4 g/l , hyperuricémie (800 mg ‰ dans un cas). Une diurèse élevée (3 litres par jour) doit être obtenue par des boissons alcalines très abondantes afin de maintenir l'urée sanguine au-dessous de 1 g/l et éviter l'anurie par précipitation de calculs d'urates dans les uretères, comme nous avons pu l'observer 2 fois (2 morts chez l'adulte au début de l'utilisation de cette association thérapeutique).

d) L'association Vincristine-Prédnisone doit être donnée d'emblée chez les malades qui ont été traités par les corticoïdes seuls à des doses insuffisantes ou même à fortes doses, et si la rémission de la leucémie aiguë n'est pas obtenue à la 3ème semaine, l'adjonction de Vincristine et l'ajustement des doses des corticoïdes ne permettront pas d'obtenir à coup sûr la rémission (4 échecs sur 7 cas). La conduite du traitement est alors difficile, les doses de Vincristine doivent être augmentées, des accidents sont possibles (aplasies prolongées, infections) difficiles à contrôler chez ces malades fatigués et longtemps traités.

TABLEAU II

Traitement	% de RC		Nombre de malades	Références
	Une seule drogue	Association		
METHOTREXATE	22 %		48	
		44 %	42	FREI 1961 (14)
6-MERCAPTOPURINE	26 %		43	
		82 %	154	FREI 1965 (15)
PREDNISONE 1mg/kg	57 %		72	FREI. REICH 63 (16)
	61 %		55	J. BERNARD 62 (3)
ACTH	66 %		100	PIERCE 1957 (24)
		84 %	63	ACUTE LEUKEMIA B. 1965 (1)
VINCRISTINE	57 % +		103	KARON 1963 (22)
		95 %++	82	J. BERNARD 1965
PREDNISONE 3mg/kg	74 %		62	J. BERNARD 1962 (3)
	62 %		180	

+ = malade à la 1ère rechute ++ = adultes et enfants.

Induction de la rémission complète (R.C.) dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, non entièrement traitées, en fonction des traitements utilisés (% de RC).

METHYLGLYOXAL-BIS-GUANYL-HYDRAZONE (METHYL GAG 6)

Définition, posologie :

Les premiers essais de Methyl GAG en clinique humaine sont dus à RAGELSON et HOLLAND 1961 (25). Ce corps de synthèse dont la structure est proche de celle de la Décaméthylène de guanidine est capable, utilisé seul, de provoquer la rémission complète des redoutables leucémies aiguës myéloblastiques. Le médicament est donné par voie veineuse ou éventuellement par voie intramusculaire à des doses variant de 100 à 150 mg/m2/jour. La fréquence des rémissions est de l'ordre de 15 à 20 %, au prix d'une importante toxicité. L'action de la drogue est le plus souvent transitoire et la rémission de courte durée. Les insuffisances, les difficultés ont conduit l'unité de Chimiothérapie du service du Pr. Jean BERNARD à associer le Methyl GAG à la Mercaptopurine.

Accidents :

Les troubles digestifs : nausées, douleurs abdominales sont précoces et n'empêchent pas la poursuite du traitement.

Les ulcérations pharyngées sont assez fréquentes, précoces ou plus souvent tardives.

Les aplasies.

Les nécroses cutanées sont plus tardives.

Les hypoplasies médullaires sont fréquentes, généralement tardives et souvent dangereuses.

Associations Methyl GAG-6 Mercaptopurine. Induction de la rémission complète de la leucémie aiguë myéloblastique. (Tableau III)

Le Professeur Jean BERNARD ET Coll. ont utilisé (6) pour le traitement de la leucémie myéloblastique aiguë l'association suivante :

TABLEAU III

DOSES DE METHYL GAG mg/m2	ADULTES				ENFANTS			
	Total	RC	RP	Echec	Total	RC	RP	Echec
100 2 fois par sem.	2	0	0	2	5	1	0	4x
250 2 fois par sem.	6	1	1	4	0	0	0	0
350 3 fois par sem.	20	9	3	8	9	3	0	6xx
TOTAL	28	10	4	14	14	4	0	10

x = 3 des 4 enfants ont été traités lors d'une rechute

xx = 3 des 6 enfants ont été traités lors d'une rechute.

Résultats obtenus par l'association 6 MERCAPTOPURINE-METHYL GAG dans le traitement de 42 malades atteints de leucémie aiguë myéloblastique : induction de la rémission complète (RC) ou partielle (RP).

Methyl GAG : par voie veineuse ou intra musculaire de façon discontinue 2 à 3 fois par semaine

180 à 350 mg/m2 par semaine.

6-Mercaptopurine - soit par voie veineuse

250 mg/m2, 2 fois par semaine

- soit per os

90 mg/m2/jour

Le traitement d'attaque est poursuivi jusqu'à la diminution très franche des leucoblastes dans la moelle 30 à 40 jours. Cette association a permis, dans une série de 42 malades, d'obtenir 33 % de rémissions complètes. L'examen des résultats suggère les remarques suivantes :

a) La fréquence des rémissions complètes est supérieure à celle notée soit avec le Methyl GAG seul, soit avec l'association 6 Mercaptopurine, Methotrexate, Prednisone (12 % dans une série antérieure).

b) Les rémissions complètes ont été observées chez l'adulte et chez l'enfant.

c) La durée de la rémission est variable et dépend pour une large part des traitements d'entretien. Trois malades de la première série, atteints d'une forme grave de leucémie aiguë myéloblastique sont encore en vie depuis plus de 2 ans.

CYTOSINE-ARABINOSIDE.

Définition, posologie :

La Cytosine Arabinoside est un analogue structural de la Cytidine qui possède, tant chez l'animal que chez l'homme des propriétés antihumorales et antivirales. Les premiers essais thérapeutiques (TALLEY et VETKEVICIUS 1962 (29), HENDERSON et BURKE (20), EVANS (II) (12)) n'avaient, jusqu'à une période toute récente, porté que sur un petit nombre de cas. Sont rapportés ici même (5) les résultats d'une étude faite sur

70 malades, et ce, en application d'un protocole de traitement commun à tous les participants de l'Acute Leukemia Group (Chairman Dr. J.F. HOLLAND, protocole 6503, Chairman Dr. R.R.ELLISON). Il faut rappeler très brièvement les conclusions de cette étude. (Tableau IV)

La Cytosine Arabinoside est administrée en perfusion veineuse lente (6 heures) diluée dans du sérum glucosé isotonique. La dose actuellement recommandée est de 30 mg/m2/jour. La durée moyenne de traitement d'attaque est de 18 jours.

_____ Accidents : Le médicament est admirablement bien supporté. Ni trouble digestif (sauf nausées), ni altération des fonctions hépatiques. Les hypoplasies médullaires précédant la rémission sont fréquentes, les aplasies médullaires sont surtout tardives et observées dans les traitements trop prolongés.

_____ Résultats : L'examen des résultats obtenus permet en l'état actuel les remarques suivantes :

1) La Cytosine Arabinoside, employée seule, permet, dans plus de 30 % des cas, d'obtenir la rémission complète de leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant. La rémission complète survient en moyenne dans le cours de la 4ème semaine de traitement.

2) La Cytosine Arabinoside permet d'obtenir la rémission complète de leucémies aiguës lymphoblastiques devenues définitivement résistantes à la Prednisone, à la Vincristine, à la 6 Mercaptopurine et au Methotrexate. Il est ainsi permis d'espérer qu'il n'y a pas de résistance croisée entre les médicaments hébituels des leucémies lymphoblastiques et la Cytosine Arabinoside.

3) Les essais d'association simultanée ou successive dans le traitement de la leucémie myéloblastique de Cytosine Arabinoside aux autres médicaments actifs (Methyl GAG, 6-mercaptopurine, Methotrexate) viennent d'être entrepris. Il serait prématuré d'en apprécier les résultats.

TABLEAU IV

	ADULTES >15 ans	ENFANTS	TOTAL
Nombre de cas	47	15	62
CAS ELIMINES (traitement inférieur à 7 jours)	8	1	9
APLASIES MORTELLES (après disparition des hémoblastes)	2	-	2
REMISSIONS COMPLETES	13	6	19
REMISSIONS INCOMPLETES	5	1	6
ECHECS	19	7	26

Résultats globaux obtenus dans les leucémies aiguës par la CYTOSINE ARABINOSIDE.

Dans l'ensemble et bien qu'un recul insuffisant ne permette pas de fixer la place de la Cytosine Arabinoside dans le traitement des leucémies aiguës, on peut souligner l'intérêt de ce nouveau médicament efficace, peu toxique et paraissant actif dans des cas résistants aux autres médicaments.

PROLONGATION DE LA DUREE MEDIANE DE LA REMISSION COMPLETE

La prolongation de la durée moyenne de la première rémission complète est actuellement l'objet principal de la préoccupation des hématologistes. Deux grandes idées depuis 20 ans inspirent le traitement des leucémies aiguës, l'une est quantitative et se propose comme but la destruction de toutes les cellules leucémiques dans le corps du malade, l'autre, moins arithmétique, plus qualitative, s'efforce d'utiliser les moyens personnels de défense de l'organisme contre la leucémie.

La première conception, solidement fondée sur des travaux expérimentaux (SKIPPER (28) connait actuellement une grande faveur. Plusieurs méthodes ont été proposées dont l'ambition est de détruire le plus grand nombre possible de cellules leucémiques. Ces méthodes sont fondées sur des principes différents, isolés ou associés : 1°) meilleur usage des médicaments existants, 2°) emploi simultané de plusieurs médicaments antileucémiques, 3°) emploi successif de ces médicaments, 4°) notion de réinduction systématique.

1°) Meilleur usage des médicaments connus. Bien que le Methotrexate (A-Methoptérine) soit l'un des premiers médicaments antileucémiques et soit connu depuis 1948, son administration semble pouvoir être améliorée : administration par voie parentérale discontinue (Methotrexate 30 mg/m2 deux fois par semaine, par voie intra musculaire ou intra veineuse). Par cette technique discontinue, les doses totales d'antimétabolites qu'il est possible d'administrer sont beaucoup plus fortes, sans que soient augmentés les effets toxiques. La durée médiane de la rémission complète, qui est de 3,3 mois pour une dose quotidienne de 3 mg/m2 par voie buccale,

passe à 12 mois pour une dose de 30 mg/m2 intra musculaire ou intra veineuse deux fois par semaine (I). Il semble que l'administration orale discontinue soit possible aux mêmes doses fortes avec des résultats équivalents.

2°) Utilisation simultanée ou très rapprochée des 4 drogues principales.

Méthode "VAMP" (17) (du nom des initiales de ces drogues employées avec bonheur par plusieurs groupes américains)

- Vincristine 2 mg/m2/IV/semaine
- Methotrexate 20 mg/m2/IV/jour pendant 4 jours
- 6 Mercaptopurine 60 mg/m2/p.o./jour
- Prednisone 40 mg/m2/p.o./jour

Traitement de 10 jours, 5 cures successives espacées de 10 à 30 jours selon la tolérance hématologique.

3°) Méthode séquentielle ou itérative.

Méthode de ZUELZER (30) : la 6-Mercaptopurine (2,5mg/kg de poids/jour), le Methotrexate (1,25 à 5 mg/voie buccale/jour) sont utilisés alternativement tous les 3 mois, La durée médiane de la rémission est de 44 semaines. Traitement itératif (MATHE et Coll.) (23). Le principe en est le suivant : comme chaque administration d'un anticorps laisse survivantes quelques cellules qui lui sont résistantes, à partir desquelles se constitue la masse tumorale, on administre successivement chacun des médicaments disponibles. Entre chaque cure de chimiothérapie s'intercale un traitement de 1 mois par la Prednisone. Ainsi, sont successivement employés, le Méthotrexate, un antipurine, La Vincristine, la Cyclophosphamide, la Vincaleucoblastine, le Methyl-Glyoxal-Guanyl-Hydrazone. Les résultats obtenus avec cette technique n'ont pas encore été publiés.

4°) Méthode fondée sur le principe de la réinduction.

C'est la technique employée actuellement par l'unité de chimiothérapie du Service du Pr. Jean BERNARD.

Ce schéma est le suivant : a) induction par Prednisone-Vincristine.

b) traitement de "consolidation" associant 6-Mercaptopurine commencé dès l'arrêt de la Prednisone, Methotrexate (IM 2 fois/semaine) dont la 1ère injection est faite 1 mois après la dernière injection de Vincristine.

c) traitement d'entretien associant la 6-Mercaptopurine et le Methotrexate injecté seulement une fois par semaine.

d) réinduction : tous les 6 mois, une réinduction comportant deux semaines de Prédnisone trois injections de Vincristine,trois injections intra rachidiennes de Méthotrexate tous les 2 jours. S'il existe une atteinte méningée, les injections de Méthotrexate intra rachidien sont poursuivies jusqu'à son contrôle.

Ce schéma peut subir des modifications : réinduction plus précoce : 2ème, 4ème, 7ème, 11ème et 1[illegible]ème mois de la rémission, et plus courte, ne dure qu'une semaine. Il n'est pas encore possible, faute de recul, de préciser la durée médiane de la rémission ainsi obtenue. Cependant, il a été noté dans le Service du Pr Jean BERNARD dans une étude préliminaire, portant sur un premier lot de dix malades en rechute, dans 9 cas sur 10, la durée de la 3ème ou de la 4ème rémission a été supérieure ou égale à la rémission précédente.

Ainsi, l'esprit des thérapeutiques des leucémies aiguës, pendant la période de rémission s'est beaucoup modifié, alors que jusqu'à une période récente, le traitement était limité à l'administration de 6-Mercaptopurine, les méthodes à la fois plus complexes et plus aggressives sont employées. Deux conséquences importantes en résultent :

1°) Les thérapeutiques symptomatiques doivent être beaucoup plus vigoureuses que par le passé. Le risque d'aplasie induit par les traitements est plus grand ; aux transfusions sanguines communes doivent être jointes les transfusions de plaquettes et les transfusions de leucocytes, venant de malades atteints de leucémie myélofde chronique. L'isolement

des grands aplasiques dans des pièces pauvres en germes et dans des conditions d'asepsie rigoureuses doit être prévu.

2°) L'aspect psycho affectif, si important dans ce traitement, doit être examiné à nouveau. La vie des enfants qui séjournent plus longtemps à l'hôpital, doit être rendue aussi plaisante que possible (distractions, salle de jeux, présence d'un personnel spécialisé, etc...)

LES REMISSIONS COMPLETES DE TRES LONG COURS.

Ainsi la découverte de nouveaux médicaments, la mise au point de combinaisons plus efficaces, ont permis d'augmenter régulièrement ces dernières années la durée moyenne de la première rémission et, partant, la durée de vie des sujets atteints de leucémie aiguë. La durée médiane de vie dépend ainsi de facteurs assez précis : le type cellulaire de la leucémie, l'âge du malade, la vigueur du traitement. Mais l'étude des rares rémissions de très long cours devait apporter d'autres éléments d'information. Cette étude a été faite par plusieurs équipes et en particulier par BURCHENAL (8). L'équipe de chimiothérapie du service du Pr. Jean BERNARD a rassemblé, l'an dernier, 14 observations de leucémie aiguë, dont la durée dépassa 4 années. Ces rémissions de très long cours sont observées, non seulement dans les formes lymphoblastiques, mais aussi dans les formes myéloblastiques, non seulement chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte, non seulement après traitement d'attaque vigoureux, mais aussi après un traitement d'attaque modéré et même, dans un cas, après un traitement initial représenté par des transfusions abondantes seules, avant l'ère de la chimiothérapie, non seulement avec un traitement d'entretien vigoureux, mais dans certains cas, sans traitement d'entretien.

Un des exemples les plus remarquables est rapporté dans la série de ZUELZER, cité plus haut (30). L'enfant reçut un traitement d'entretien pendant un an, puis ce traitement fut abandonné et la rémission se prolonge actuellement depuis onze années.

L'examen de ces rémissions de très long cours permet d'envisager la critique de la conception purement arithmétique du traitement. La destruction de toutes les cellules leucémiques ne semble, en vérité, ni assurément suffisante, car la persistance d'un facteur étiologique, en particulier d'un virus, peut être responsable de rechute alors même que toutes les cellules ont été détruites, ni nécessaire, car de nombreux exemples existent qui témoignent de la possibilité, pour un organisme, d'accepter la présence de quelques cellules malignes, ni innocente, si ces traitements ont détruit un nombre élevé de cellules dites immuno-compétentes, capables de fabriquer des substances par lesquelles l'organisme se défend contre la maladie maligne.

Les premiers travaux de l'école française sur l'exanguino transfusion, qui apportèrent en 1947 la première thérapeutique des leucémies aiguës (6), postulaient l'existence dans le sang normal, de substances anti leucémiques. Ce sont des hypothèses comparables auxquelles conduit l'étude des rémissions de très long cours. Longtemps purement théoriques, ces hypothèses, ces remarques peuvent actuellement être fondées sur quelques faits positifs :

1°) La qualité, la durée de la rémission n'est pas toujours directement fonction de la dose du médicament donné. Ainsi, dans une série comparative récente de HOLLAND, conduite avec la Cyclophosphamide, la durée et le nombre des rémissions sont plus élevés dans la série recevant 600 mg/m2 que dans la série recevant 1000 mg/m2.

2°) L'observation récente d'un lupus érythémateux disséminé, survenant dans le cours d'une très longue rémission de leucémie aiguë, suggère l'existence d'un état immunologique particulier.

3°) Les premières études immunologiques faites à l'aide de l'immunofluorescence et du test de cytotoxicité par KLEIN avec le sérum des enfants atteints de maladie de BURKITT . a montré les variations importantes de l'activité de ces sérums, modérée ou nulle en période évolutive,

très forte au moment où s'installe la rémission, moins importante 1 an ou 2, plus tard. Il serait absurde d'opposer les deux grandes conceptions du traitement des leucémies aiguës. Il est sûr que les procédés immunologiques ne permettraient pas à eux seuls de triompher de la maladie en l'état actuel. Il parait probable également que les méthodes cyto-destructrices ne sont pas capables d'assurer seules la guérison et il parait souhaitable qu'elles soient conduites, de façon à laisser persister les cellules qui assurent l'éventuelle défense de l'individu contre sa leucémie.

La mise au point de combinaisons thérapeutiques, qui tout à la fois assurent la destruction d'un nombre suffisant de cellules, respectent les défenses de l'hôte et sont capables, ultérieurement, d'exalter ces défenses, est l'objet principal des recherches actuelles.

oOo

- CONCLUSION -

1°) La découverte de nouveaux médicaments, permet d'augmenter la fréquence des rémissions complètes. L'association Vincristine-Prednisone obtient 95 % de rémissions complètes de Leucémies lymphoblastiques. L'association Methyl-glyoxal-Bis-guanyl-hydrazone-6 Mercaptopurine, obtient 33% de rémission complète des leucémies aiguës myéloblastiques. La cytosine arabinoside obtient aussi plus de 30 % de rémission complète de leucémie aiguë myéloblastique et est active dans les leucémies lymphoblastiques rebelles aux autres drogues.

2°) La durée médiane de la première rémission complète et partant, la durée moyenne de survie, peuvent être prolongées par divers procédés : Emploi intermittent de Methotrexate, emploi simultané de divers médicaments, traitements séquentiels ou itératifs, réinductions systématiques.

3°) Renouvelant l'hypothèse qui avait inspiré, en 1947, les premiers essais de traitement par l'exanguino transfusion, l'étude de très longues rémissions, certaines études immunologiques récentes, soulignent le rôle éventuellement important des défenses de l'hôte.

La mise au point des méthodes thérapeutiques, qui tout à la fois assurent la destruction d'un nombre suffisant de cellules leucémiques, respectent d'abord, puis exaltent les défenses de l'hôte, est l'objet principal des recherches actuelles.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Prof. J. BERNARD.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Prof. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

- BIBLIOGRAPHIE -

1 - ACUTE LEUKEMIA GROUP B -

New Treatment Schedule with improved Survival in Chilhood Leukemia.
J.A.M.A. 194 - 75 - 81 - 1965.

2 - BERNARD (J.), BOIRON (M.), MANUS (A.), LEVY (J.P.) et LELLOUCHE (J.) -

Factors influencing survival time in patients with acute leukemia.
Nat. Cancer Institute, 1964, 15, 359.

3 - BERNARD (J.), BOIRON (M.), WEIL (M.), LEVY (J.P.), SELIGMANN (M.) et NAJEAN (Y.) -

Etude de la rémission complète des leucémies aiguës (analyse de 300 observations).
Nouv. Rev. Franç. Hémato. 2 : 195-222, 1962.

4 - BERNARD (J.), JACQUILLAT (Cl.), BOIRON (M.), NAJEAN (Y.), SELIGMANN (M.) et WEIL (M) -

Les très longues rémissions complètes des leucémies aiguës.
La Presse Médicale, 1965, 73, 457-459.

5 - BERNARD (J.), BOIRON (M.), JACQUILLAT (Cl.) et WEIL (M.) -

La Presse Médicale (1966).

6 - BESSIS (M.) et BERNARD (J.) -

Remarquables résultats du traitement par exanguino transfusion d'un cas de leucémie aiguë.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1947, 63, 28-29.

7 - BOIRON (M.), JACQUILLAT (Cl.), WEIL (M.) and BERNARD (J.) -

Combination of Methyl Glyoxal-bis (guanylhydrazone) (NSC - 32946) and 6 mercaptopurine (NSC - 755), in Acute Granulocytic Leukemia.
Cancer Chemotherapy Reports, 1965, 45, 69-73.

8 - BURCHENAL (J.) -

Report to the acute leukemia task force on the present status of the registry of long terms survivors in acute leukemia.
Presented in part at the X th Congress of the International Society of Hematology Stockholm 1964 and the fifth National Cancer Conference Philadelphie 1964.

9 - CAREY (R.W.) et ELLISON (R.R.) -

Clinical Research 1965.

10 - DAMESHEK (W.) et MITUS (J.) -

Seven Years remission in adult with acute leukemia.
New Eng. J. of Medicine, 1963, 16-870.

11 - EVANS (J.S.), MUSSER (E.A.), MENGEL (G.B.), FARSBLOD (K.R.), HUNTER (J.H.) -

Antitumor Activity of 1-B-Arabinofuranosyl cytosine hydrochloride.
Pro. Soc. Exp. Biol. Med., 106, 350, 1961.

12 - EVANS (J.S.), MUSSER (E.A.), BOSTWICK (L.), MENGEL (G.D.) -

The effect of 1-B-Arabinofuranosyl cytosine Hydrochloride on Murine Neoplasms.
Cancer Res., 24, 1285, 1964.

13 - BRUBAKER (C.A.), WHIELER (H.E.), SONLEY (M.J.), HYMAN (C.B.), WILLIAMS (K.O.) and HAMMOND (D.) -

Cyclic chemotherapy for acute leukemia in children.
Blood, 22, 820, 1963.

14 - FREI (E.III), FREIREICH (E.J.), GEHAN (E.), PINKEL (D.), HOLLAND (J.F.), SELAWRY (O.), HAURANI (F.), SPURR (C.L.), HAYES (D.M.), JAMES (G.W.), ROTHBERG (H.), SODEE (D.B.), RUNDLES (R.W.), SCHROEDER (L.R.), HOOGSTRATEN (B.), WOLMAN (I.J.), TRAGGIS (D.G.), COOPER (T.), GENDEL (B.R.), EBAUGH (F.), and TAYLOR (R.) -

Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia : 6 mercaptopurine and methotrexate.
Blodd, 18 : 431-454, 1961.

15 - FREI (E.), KARON (M.), LEVIN (R.), FREIREICH (E.) -

The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia.
Blood, 26, 642-656, 1965.

16 - FREIREICH (E.J.), GEHAN (E.), FREI (E.).III, SCHOEDER (L.R.), WOLMAN (I.J.), AUBARI (R.), BURGERT (E.O.), MILLS (S.D.), PINKEL (D.), SELAWRY (O.S.), MOON (J.H.), GENDEL (B.R.), SPURR (C.L.), STORRS (R.), HAURANI (F.), HOOGSTRATEN (B.) and LEE (S.) -

The effect of 6 mercaptopurine on the duration of steroid unduced remissions in acute leukemia : a model for evaluation of other potentially useful therapy.
Blood, 21, 699-716, 1963.

17 - FREIREICH (E.J.), KARON (M.), and FREI (E.III) -

Quadruple combination chemotherapy (VAMP) for acute leukemia.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 5 : 20, 1964.

18 - FREIREICH (E.J.), KARON (M.), FLATOW (F.) and FREI (E.) -

Effect of intensice cyclic chemotherapy.

19 - GORER (P.A.), et AMOS (D.B.) -

Passive immunity in against C 57 bl leukosis EL 4 by means of iso immune serum.
Cancer Res., 1956, 16, 338.

20 - HENDERSON (E.S.), BURKE (P.J.) -

Clinical Experience with Cytosine Arabinoside.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 6 mar 26, 1965.

21 - HUGULEY (Ch.), VOGLER (R.), LEA (J.W.), CORLEY (C.) and LOWREY (M.) -

Acute leukemia treated with divided doses of methotrexate.

22 - KARON (M.R.) -

Preliminary report on vincristine, From acute leukemia Group B.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 4 : 127, 1963.

23 - MATHE (G.), AMIEL (J.L.), SCHWARZENBERG (L.), CATTAN (A.), et SCHNEIDER (M.) -

Haematopoïetic chimerism in man after allogenic bone marrow transplantation.
Brit. Med. J., 1963, 2, 1633.

24 - PIERCE (M.I.) -

The acute leukemia of chilhood.
Pediat. Clin. North America, 1957, 4, 497-530.

25 - REGELSON (W.) and HOLLAND (J.F.) -

Initial clinical study of parenteral methyl-glyoxal bis (guanylhydrazone diacetate).
Cancer Chemother., Rep., 11 : 81-86, 1961.

26 - SELAWRY (O.S.), and FREI (E. III) -

Prolongation of remission in acute jymphocytic leukemia by alteration in dose schedule and route of administration of methotrexate.
Clin. Res. 12 : 231, 1964.

27 - SILAGI (S.) -

Metabolism of 1 B-D arabinofuranosyl cytosine.
Cancer Res., 25, 9 oct. 1965.

28 - SKIPPER H.E. -

Perspectives in Cancer chemotherapy Therapeutic Design.
Cancer Research 24 - 1295, 1302, 1964.

29 - TALLEY (R.W.), VAITKEVICIUS (V.K.) -

Megaloblastosis Produced by a Cytosine Antagonist, 1 B-D arabinofuranosyl cytosine.
Blood, 21, 352, 1963.

30 - ZUELZER (W.) -

Implication of long term survival in acute stem cell leukemia of chilhood treated with composite cyclic therapy.
Blood, 1964, 24 : 477-494.

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
PARIS V^e^
ODÉ 58-90